Aus der Frauenklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. H. Siebke.

Die Beeinflussung des Blutkalkspiegels durch perorale Verabreichung von Kalkpräparaten.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

*

Vorgelegt am 5. November 1936
von

Gertrud Gebske
aus Wuppertal-Barmen.

Bonn 1937.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Dozent Dr. Rupp.
Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

1. Die physiologischen Grundlagen der Calciumtherapie.

In dem therapeutischen Rüstzeug des Arztes nimmt heutzutage das Calcium einen breiten Raum ein. Man wendet es bei den verschiedensten Krankheitszuständen an (siehe Kottmann [1]); so bei Tetanie, Spasmophilie, Asthma bronchiale, Heuschnupfen, bei Kalkmangel während der Gravidität und Laktation. Calcium findet Verwendung bei Dermatosen wie Ekzemen und Urticaria und neuerdings auch bei Tuberkulose. Auch bei Blutungen wird es wegen seiner gefäßabdichtenden Wirkung gerne gegeben.

Genauere Angaben über die Bedeutung des Calciums für den Organismus und seine Wirkungsweise finden sich bei Rothlin [2]. Die Notwendigkeit der organischen Salze für den Organismus im allgemeinen geht aus der Unmöglichkeit hervor, lebende Substanz in salzfreier Umgebung zu erhalten. Der Begriff der Nährlösung ist uns heute zur Selbstverständlichkeit geworden. Um die Zusammensetzung der Nährlösung zu bestimmen, mußten die Körpersäfte und Gewebe auf ihren Gehalt an anorganischen Salzen untersucht werden. Das Resultat dieser Experimente waren folgende Forderungen, die an eine adaequate Nährlösung gestellt werden müssen:

Die Anwesenheit anorganischer Bestandteile. Dabei spielt das Gesetz der physiologischen Ionenmischung eine Rolle, d. h. bestimmte Ionen müssen im ausgeglichenen Mengenverhältnis zueinander vorhanden sein. So kommt im Blut das Natrium-Ion in 25facher Aequivalentmenge zum Kalium-Ion, in 50facher zum Calcium-Ion und in 80facher zum Magnesium-Ion vor. Wären Natrium und Kalium in derselben molaren Konzentration vorhanden, so würde die Lösung giftig wirken. Magnesium und Calcium wirken dabei ausgleichend.

Außerdem haben die verschiedenen Ionen eine verschiedene Funktion. Tschermak [3] charakterisiert die des Calciums in folgender Weise: „Die Calcium-Ionen sind von entscheidender Allgemeinbedeutung für die Erhaltung des Lebens, und zwar durch ihren antagonistischen, regulatorischen Einfluß gegenüber den Ionen der Alkalimetalle (Natrium und Kalium).

Im speziellen erweisen sie sich als bedeutsam für die Kontraktionsleistungen, welche am Skelettmuskel und am Herzmuskel sowie an den Phagocyten gefördert werden. Die Calcium-Ionen erhalten ferner — im Gegensatz zu den Natrium- und Kalium-Ionen — die nervöse Erregbarkeit".

Rothlin [2] zeigte durch seine Versuche an überlebenden Organen, daß die Calcium-Ionen von wesentlicher Bedeutung sind für

1. den mittleren Tonus und die spontanen rhythmischen Tonusschwankungen der Organe mit glatter Muskulatur und für die Herzmuskulatur,
2. Die Wirksamkeit der parasympathischen und sympathischen Reizstoffe.

Diese letzte Tatsache steht in scheinbarem Widerspruch zu der Behauptung vieler Autoren (Kraus-Zondeck, Billigheimer u. a., zitiert nach Rothlin [2]): Es bestehen synergistische Beziehungen zwischen dem sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems und den Calcium-Ionen einerseits nnd zwischen dem parasympathischen Anteil und den Kalium-Ionen andererseits. Nach Rothlin ist jedoch auch für die parasympathische Wirkung der Calciumgehalt der Nährlösung von Wichtigkeit. Ein Widerspruch zwischen beiden Meinungen besteht nicht, weil Rothlin seine Versuche bei Fehlen von freien Calcium-Ionen unternahm, während die übrigen Autoren den pharmakologischen Calcium- und Kaliumreiz prüften. In dieser Hinsicht entspricht allerdings eine Erhöhung des Calciumgehaltes im Erfolgsorgan einer

Reizung des Sympathicus und umgekehrt die Erhöhung des Kaliums einer Reizung des Parasympathicus.

Rothlin aber konnte aus seinen Versuchen den allgemeinen Schluß ziehen, daß freie Calcium-Ionen einen „obligaten Bedingungsfaktor" für die normale Erregbarkeit der Organe mit glatter Muskulatur und den Herzmuskel überhaupt darstellen.

Kottmann[1] betont, daß alles Nähere über den intermediären Calciumstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen noch unbekannt ist. Gerade das Calcium spielt ja im Organismus eigentümlich verschiedene Rollen, wenn man daran denkt, daß es einerseits ein so stabiles System wie das Knochengerüst aufbaut und andererseits ein obligater Bestandteil jeder Zelle — also des Protoplasmas — ist und in kolloidaler Lösung dort wichtigste Funktionen zu erfüllen hat. Ich erinnere hier nochmals an die Versuche Rothlins und deren Ergebnisse.

Solange die näheren Grundlagen des intermediären Calciumstoffwechsels nicht genauer bekannt sind, steckt selbstverständlich die kausale Calciumtherapie noch sehr in den Anfängen.

Durch Versuchsergebnisse der experimentellen Pharmakologie ist aber dennoch ein weitgehender Ausbau der Calciumtherapie möglich geworden. Auch hierüber macht Kottmann eine Reihe von Angaben. Es hat sich herausgestellt, daß Calcium ein Dämpfer des zentralen und vegetativen, insbesondere des parasympathischen Nervensystems ist. Daher ist es indiziert bei Erregungszuständen vor allem des vegetativen Nervensystems: Tetanie, Spasmophilie, Asthma bronchiale, Vagotonie, Heuschnupfen usw.

Ferner kommt dem Calcium-Ion im Gegensatz zum Natrium-Ion im Wasserhaushalt eine ausschwemmende Bedeutung zu. — Auch die entzündungshemmende Wirkung des Calciums wurde nachgewiesen. Ebenso verhindert es Hautexantheme

und Ekzeme durch Abdichtung der kleinsten Blut- und vielleicht auch Lymphgefäße.

Diese sind die Grundlagen, auf die sich die heutige Anwendung des Calciums in der Therapie stützt. Sie bedürfen weitgehend der Vervollständigung.

Zur näheren Untersuchung der Wirkungsweise des Calciums soll in folgenden Ausführungen die Resorption einzelner Calciumpräparate besonders betrachtet werden, da von dieser natürlich der Effekt der ganzen Therapie abhängt.

2. Die Resorption verschiedener Calciumsalze bei peroraler Verabreichung.

Wenn das auf peroralem Wege zugeführte Calcium für den Organismus nutzbar gemacht werden soll, so muß es in das Blut übergehen. Demnach haben wir in der Bestimmung des Blutkalkspiegels ein Mittel in der Hand, um die Wirksamkeit der einzelnen Calciumpräparate nachzuweisen.

Man war sich lange Zeit nicht einig, ob nach peroraler Calciumverabreichung überhaupt eine Erhöhung des Blutcalciums zustande käme. Eine Reihe von Autoren lehnen die Steigerung auf Grund ihrer Versuche ab. Dazu gehören Denis und Minot[4], Handowsky[5], Clark[6] und Jakobowitsch[7]. Andere Autoren dagegen nehmen eine Blutkalkerhöhung nach peroralen Calciumgabe an. Unter ihnen befinden sich Richter und Quittner[8], Mason[9], Lawo und Cowie[10] und Astanin[11]. Jansen[12] ist der Meinung, daß perorale Kalkgaben in kleinen Dosen den Blutkalkgehalt nicht erhöhen. Größere Gaben sollen ihn jedoch vorübergehend steigern. Jansens Resultate sind nicht mit denen der anderen Autoren vergleichbar, weil er mehrere Tage hindurch Kalk gab und dann einmal den Kalkspiegel des Blutes festsetzte. Die übrigen Versuche dagegen wurden so angestellt, daß die Tiere bzw. Menschen eine Kalkdose bekamen, und dann fortlaufend während dieses Tages der Blut-

calciumspiegel beobachtet wurde. Jansen stellte weiterhin fest, daß die Erhöhung des Blutkalkes von der Art der verabreichten Kalksalze abhängt. Am geringsten soll die Steigerung bei Calciumbiphosphat sein und dann langsam über Calciumsulfat und -chlorid bis zu Calciumcarbonat zunehmen. Nach Jansen soll das Calciumlactat keine oder nur eine unerhebliche Steigerung des Blutcalciumniveaus bewirken.

Dementgegen stellte Irving[13] aber fest, daß nach direkter Einführung von 0,04—0,24 gr Calcium in Form von Laktat pro kg ins Duodenum beim Hund eine Kalksteigerung im Blut von 40—61 % festzustellen ist. Der höchste Resorptionswert wurde nach $1^1/_2$—2 Stunden erreicht. Er beobachtete die Tiere $4^1/_2$ Stunden lang. Am Ende dieser Zeit war aber der Blutkalkgehalt noch nicht ganz wieder zur Norm gesunken.

Auch Hjort[14] fand nach der Fütterung von Hunden mit 0,193 gr Calcium (= 1,5 gr Calciumlaktat in 5 %iger Lösung) pro kg einen Anstieg des Blutkalkes um 17—48 %, bezogen auf den Ausgangswert. Bei diesen Versuchen lag das Maximum ebenfalls zwischen der ersten und zweiten Stunde. Nach sechs Stunden war der Ausgangswert wieder ungefähr erreicht.

Durch diese Ergebnisse dürfte die Ansicht Jansens widerlegt sein.

Astanin[11] fütterte Kaninchen mit einer 10 %igen Lösung von Calcium glycerophosphoricum (= 0,95 gr Calcium) und Calciumchlorid (= 0,37 gr Calcium). Die Tiere erhielten also im ganzen 1,32 gr Calcium. Schon nach einer halben Stunde war das Maximum erreicht. Es war gegenüber dem Ausgangswert meist um 33,3 % erhöht. Nach 2—4 Stunden stellte sich der normale Kalkwert wieder ein. Bei intravenöser Applikation war nach Astanins Beobachtungen die Norm schon nach $1^3/_4$ Stunden erreicht. Es konnte hierbei zwar ein höheres Maximum festgestellt werden (um 100 % gegenüber dem Anfangswert). Jedoch ist für die therapeutische Wirkung nicht der einmal erreichte Höchstwert wichtig, sondern die Dauer

der Kalkerhöhung im Blut. Diese Forderung wird durch die perorale Calciumzufuhr also besser erreicht. Astanin erklärt diese Tatsache genau wie Rothlin[15], der sie bestätigen konnte, auf folgende Art. Die Resorption des Calciums geht rascher vor sich als die Ausscheidung durch Niere und Darm. Hierdurch hat das Calcium Zeit, seine physiologische bzw. therapeutische Wirkung zu entfalten.

Lasch und Neumayer[16] untersuchten die Resorptionsmöglichkeit von Calciumchloridlösungen bei peroraler Verabfolgung an Katze und Hund. Sie fanden folgende Resultate. Bei Katzen stieg der Blutkalkgehalt nach Fütterung mit 0,44 gr Calcium pro kg um 50—69 % und um 100—172 % nach Gabe von 0,88 gr Calcium in Form von Calciumchlorid pro kg. Bei Hunden zeigte sich eine Erhöhung des Calciumgehaltes im Blut um 28—53 %, nachdem man sie mit 0,44 gr Calcium pro kg gefüttert hatte. In allen Fällen wurde der Höhepunkt des Blutcalciumgehaltes nach 30—60 Minuten beobachtet. Die Norm war nach etwa 7 Stunden wieder hergestellt.

Ähnliche Resultate wie Lasch und Neumayer mit Calciumchlorid erhielten, konnte auch Rothlin[15] bei der Prüfung des gluconsauren Calciums (Calcium-Sandoz) feststellen, welches 9,3 % Calcium enthält. Er verfütterte 2 bzw. 4 gr des Präparates in 20 %iger Lösung — mit anderen Worten entweder 0,07 oder 0,126 gr Calcium pro kg Körpergewicht — mit Magensonde an nicht hungernde Kaninchen. Das Maximum wurde nach 1—2 Stunden erreicht. Nach etwa 7 Stunden kehrte der Calciumwert des Blutes zur Norm zurück. Nach der Fütterung mit 2 gr Calciumgluconat stieg der Kalkspiegel um 42 %, verglichen mit dem Nüchternwert, während die Gabe von 4 gr Calciumgluconat den Kalkgehalt des Blutes um 55,3 % steigerte.

Vergleicht man diese Werte mit denen, die Irving und Hjort nach Calciumlaktatverabreichung erzielten (siehe oben), so muß man feststellen, daß die Resorptionsverhältnisse für

Calciumgluconat genau so gut sind wie für Calcimlaktat. Das gleiche gilt für die Gegenüberstellung von Calciumgluconat und Calciumchlorid, was ich schon zu Anfang dieses Abschnittes betonte.

In einer schon erwähnten Arbeit über die physiologische Wirkungsweise des Calciums hat Rothlin[2] den Beweis geführt, daß das gluconsaure Calcium dem Calciumchlorid in aequimolekularen Mengen keineswegs nachsteht. Die Nährlösungen beider Salze wirken qualitativ und quantitativ vollkommen gleich auf den Tonus und dessen rhythmische Schwankungen der glatten Muskulatur und des Herzmuskels, sowie auf die sympathischen und parasympathischen Reizstoffe. Das gluconsaure Calcium ist zur peroralen Verabreichnng besonders auch wegen seiner Geschmacklosigkeit zu empfehlen, wie Rothlin[2] und Kottmann[1] betonen.

Schlossmann[17] berichtet über Selbstversuche mit Calciumchlorid und zitronensaurem Kalk. Er nahm 20 gr Chlorcalcium siccum peroral. Zwei Stunden nach Genuß des zitronensauren Kalkes stieg der Blutkalkspiegel um 28% gegenüber dem Nüchternwert. Nach derselben Zeit hatte das Chlorcalcium eine Vermehrung des Blutkalkes um 30% hervorgerufen. Die Resorptionsdauer des Calciumchlorids betrug — genau wie bei den Versuchen der anderen Autoren — ca. 7 Stunden. Der zitronensaure Kalk dagegen beeinflußte den Blutkalkspiegel 10 Stunden lang im Sinne einer Steigerung. Da der Kalk in dieser Form sich auch viel besser einnehmen läßt als das unangenhm schmeckende Calciumchlorid, ist seine Verordnung besonders in der Kinderpraxis nach Schlossmann[17] sehr zu empfehlen. In Hinsicht auf den Kalkgehalt entsprechen 10 gr Calciumchlorid 12,8 gr Calcium citricum.

In neuerer Zeit haben Gerloczy und Berenscy[18] Angaben über eine Verbesserung der Calciumtherapie gemacht. Sie gaben statt der wässrigen Calciumchloridlösung Kalk in physiologischer Kochsalzlösung. Das Calciumchlorid wurde in 10%iger Lösung gegeben, und zwar 0,15 gr Calciumchlorid

pro kg Körpergewicht, was gleichbedeutend ist mit 0,033 gr Calcium pro kg Körpergewicht. Unter sonst gleichen Versuchsbedingungen stieg das Blutcalciumniveau beim Menschen um 140 % gegenüber dem Maximum bei der gewöhnlichen Methode. Die Resorptionsdauer wurde aber durch diese Maßnahme nicht verlängert. Sie betrug 7 Stunden.

In einer weiteren Mitteilung beriehten die gleichen Autoren [19] über den Einfluß der vorausgehenden peroralen Verabreichung von Natriumbicarbonat und Ammoniumchlorid auf die Resorptionsverhältnisse des Calciumchlorids. Sie fassen die Ergebnisse wie folgt zusammen:

1. Bei andauernder Alkaliverabfolgung (200 gr Natriumbicarbonat binnen 3 Tagen) erhöht das Calciumchlorid den Blutkalkwert gegenüber dem ohne Alkalisierung gegebenen um 88 %

   Nach Gabe von 24 gr Amoniumchlorid innerhalb von 3×24 Stunden und üblicher Verabreichung von Calciumchlorid weist das Blutkalkniveau 18,3 % weniger Kalk auf als bei den Kontrollversuchen.

2. Das mit physiologischer Kochsalzlösung gegebene Calciumchlorid zeigt bei Alkalisierung eine Erhöhung des Blutcalciumspiegels um 43,3 % und Gabe von Ammoniumchlorid eine Erhöhung von 22,7 % gegenüber den Kontrollversuchen.

Zusammenfassung.

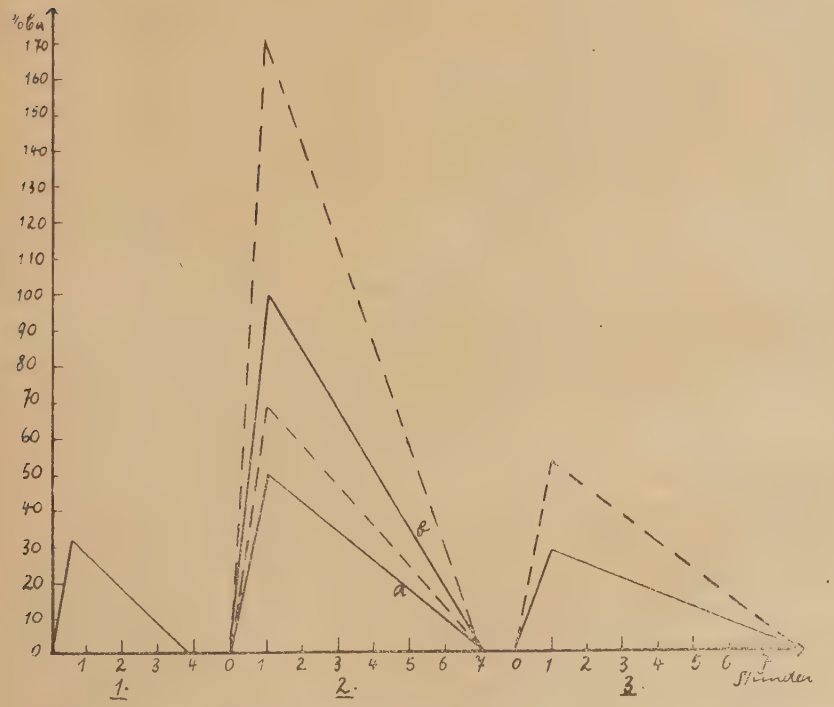
Zur besseren Übersicht möchte ich die Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren nebeneinanderstellen. Meiner Ansicht nach ist dieses kurvenmäßig am übersichtlichsten zu erreichen. Es kann sich dabei nicht um einen ganz genauen Vergleich handeln, da in den einzelnen Fällen nicht immer aequivalente Mengen der einzelnen Präparate benutzt worden sind. Oft sind die Angaben in gr Calcium und oft in gr Calciumsalz gemacht. Meist ist die verabreichte Kalkmenge

pro kg Körpergewicht angegeben; ein anderes Mal die absolute Menge, ohne daß aber das Körpergewicht angegeben ist.

Zur Vereinfachung der ganzen Sachlage habe ich alle Ergebnisse in Prozent — bezogen auf den Nüchternwert — umgerechnet. Ich glaube, daß man so am besten die verschiedenen Maxima und Resorptionszeiten der einzelnen Präparate vergleichen kann.

Bei den Versuchen von Lasch und Neumayer, Irving und Hjort waren je 2 Maxima angegeben, die ich

Kurventabelle Ia.



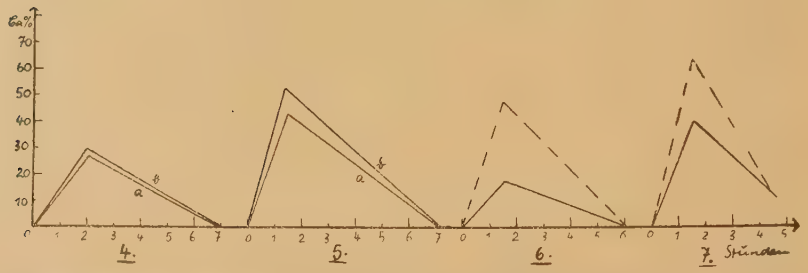
1. Astanin (Kanin) Calc. glycerophosph. (= 0,95 gr Calcium) + Cachlorid (= 0,37 g Ca.)

2. Lasch u. Neumayer (Katze) Cachlorid a. 0,44 gr p. kg, b. 0,88 gr Ca p. kg

3. Lasch u. Neumayer (Hund) Cachlorid 0,44 gr Ca pro kg

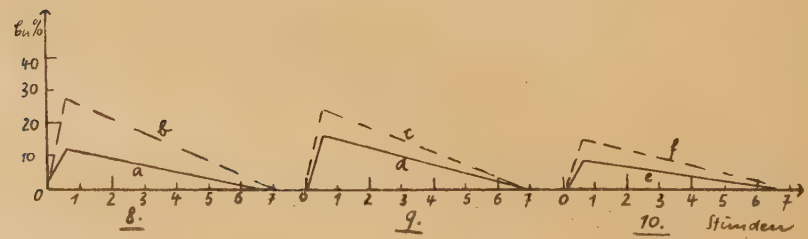
auch so eingezeichnet habe. Als Zeitpunkt für das Maximum war bei Lasch und Neumayer eine halbe bis eine Stunde angegeben. Zur Vereinfachung habe ich in jedem Falle eine Stunde eingesetzt. — Da sowohl bei Irving wie bei Hjort ein bis zwei Stunden als Maximalzeit angegeben waren, zeichnete ich dort das Maximum bei $1^1/_2$ Stunde ein, desgl. bei Rothlin.

Kurventabelle Ib.



4. Schlossmann (Mensch) a. 20 gr Calcium citricum, b. 20 gr Calciumchlorid,
5. Rothlin (Kanin) Cagluconat, a. 0,07 gr Ca, b. 0,126 gr. Ca.
6. Hjort (Hund) Calaktat 0,193 gr Ca p. kg.
7. Irving (Hund) Calaktat 0,04—0,24 gr Ca p. kg.

Kurventabelle Ic.



8. Gerloczy u. Berenscy (Mensch) Calciumchlorid, a. 0,033 gr Ca p. kg b. 0,033 gr Ca p. kg + phys. Kochsalzlösung.
9. wie 8. c. 0,033 gr Ca p. kg + Nabicarbonat, d. 0,033 gr Ca p. kg + phys. Kochsalslösung + Nabicarbonat.
10. wie 8. e. 0,033 gr Ca p. kg + phys. Kochsalzlösg + Ammon.-Chlorid, f. 0,033 gr Ca p. kg + Ammoniumchlorid.

Aus den vorstehenden Tabellen geht hervor:

1. Durch perorale Calciumgaben wird der Blutkalkspiegel erhöht.
2. Die untersuchten Calciumsalze sind: Calciumchlorid, -laktat, -gluconat und -citrat. Den drei ersten kommt quantitativ fast die gleiche Bedeutung zu, während das Calciumcitrat zwar eine etwas geringere Calciumerhöhung des Blutes bewirkt. Dafür hält seine Resorptionsdauer aber auch ungefähr 3 Stunden länger an (10 Stunden). Diese Tatsache ist ja — wie schon erwähnt — für den therapeutischen Effekt von großer Bedeutung.

   In einem Fall ist dem Calciumchlorid Calcium glycerophosphoricum zugesetzt worden. Die Wirkung ist eine wesentlich kürzere.
3. Das Maximum des Blutgehaltes wird nach $^1/_2$ bis 2 Stunden beobachtet. Es besteht in der Größe des Maximums natürlich eine gewisse Schwankung wegen der verschieden hohen Dosen der Präparate. Meist bewegen sich die Resultate um 50 Prozent über dem Anfangswert.
4. Die Resorptionsdauer beträgt fast bei allen Calciumsalzen 7 Stunden. Nur das zitronensaure Calcium hat eine Resorptionszeit von 10 Stunden.
5. Die Resorptionsgröße des Calciumchlorids läßt sich durch die Anwesenheit von physiologischer Kochsalzlösung und Alkali sowie Ammoniumchlorid steigern, jedoch nicht die Resorptionsdauer.

3. Versuche über den Einfluß der peroralen Verabreichung von „Selvoral“ auf den Blutcalciumspiegel.

Selvoral ist ein Calciumpräparat, das von der Firma Bayer J. G. Farbenindustrie, Leverkusen, hergestellt wird. Chemisch definiert handelt es sich um das Calciumsalz der Glucohexitzitronensäure.

Ich machte meine Versuche an Kaninchen, deren Blutcalciumgehalt nach einmaliger peroraler Selvoralgabe während ca. 11 Stunden laufend kontrolliert wurde.

Methodik.

Zur Bestimmung des Calciums verwandte ich die Methode von Kramer und Tisdall[20], die übrigens auch von Rothlin und Gerloczy und Berenscy benutzt wurde. Das Calcium wird durch 4%iges Ammoniumoxalat aus dem Blutserum gefällt. (Ich habe es immer wenigstens 12 Stunden stehen lassen, um eine quantitative Ausfällung zu erzielen). Dann wird der Niederschlag zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit entfernt. Das Calciumoxalat wird darauf mehrmals (in meinem Fall dreimal) mit 2%igem Ammoniakwasser ausgewaschen und jedesmal zentrifugiert. Nach der Lösung der Niederschlages in $\frac{n}{1}$ Schwefelsäure wird das Calciumoxalat mit $\frac{n}{100}$ Kaliumpermanganat titriert. 1 ccm $\frac{n}{100}$ Kalium - Permanganat entspricht 0,2 mg Calcium.

Zu allen Analysen wurde 2mal destilliertes Wasser verwandt, um in dieser Hinsicht jede Ungenauigkeit zu vermeiden. Ich habe für jede Calciumbestimmung 0,5 ccm Serum gebraucht und immer je 2 Analysen von der gleichen Blutentnahme angefertigt. Dadurch hatte ich eine Kontrolle über die Genauigkeit der Analysen und brauchte doch dem Tier nicht mehr als jedesmal 3 ccm Blut zu entnehmen.

Vorversuche.

Bevor ich zu den eigentlichen Versuchen überging, habe ich mit der Kramer-Tisdall'schen Methode das Präparat Selvoral auf seinen Calciumgehalt geprüft.

Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 1.

Selvoralanalysen nach Kramer-Tisdall.

Nr.	Einwage Selvoral in mg	gefundene Menge Calcium in mg	% Ca	prozentualer Fehler zum Durchschnitt
1	2,3	0,186	8,09	+ 1,1 %
2	4,8	0,379	7,9	— 1,3 %
3	4,3	0,354	8,23	+ 2,0 %
4	2,7	0,216	8,00	± 0 %

Der Durchschnittswert beträgt 8 %. Demnach sind also in dem Präparat Selvoral 8 % Calcium enthalten. Die einzelnen Ergebnisse schwanken von minus 1,3 — plus 2 % um den Mittelwert. Dieses ist also die Fehlerbreite der Bestimmungsmethode. Lasch und Neumayer geben übrigens für die Calciumbestimmung nach De Waard eine Fehlerquelle von ± 5 % an.

Weiterhin überzeugte ich mich in einer Reihe von Calciumanalysen des menschlichen Blutserums von der Genauigkeit der Methode. Ich fertigte je 2 Parallelanalysen des zur gleichen Zeit entnommenen Blutes an.

Tabelle 2 siehe folgende Seite.

Man sieht aus Tabelle 2, daß die jeweiligen Parallelversuche vollkommen übereinstimmen, auch wenn man in einem Fall 1 ccm Serum benutzt und im Vergleichsfall 0,5 ccm Serum, wie Analyse Nr. 2 a + b zeigen. Diese Tatsache hatte besondere Bedeutung für meine Hauptversuche, da ich — wie schon gesagt — zu diesen nur je 0,5 ccm Serum verwandte, um den Kaninchen größere Blutverluste zu ersparen.

Tabelle 2.
Calciumbestimmung im menschlichen Serum nach Kramer-Tisdall.

Nr.	Menge Serum	enteiweißt	mg % Calcium
1a	1 ccm	nein	15,04
1b	1 ccm	nein	15,04
2a	1 ccm	nein	16,96
2b	0,5 ccm	nein	16,96
3a	1 ccm	ja	9,76
3b	1 ccm	ja	9,76
4a	0,5 ccm	ja	9,88
4b	0,5 ccm	ja	9,88

Zunächst hatte ich die Analysen der Tabelle 2 ohne vorherige Enteiweißung des Serums vorgenommen. Da die Eiweißkörper aber durch Natriumoxalat auch gefällt werden, wurde der Verbrauch an Kaliumpermanganat größer und damit der errechnete Prozentgehalt des Calciums weit höher, als es der Norm entspricht. Rona[20] gibt als Normalwert für den Kalkspiegel des menschlichen Serums 9—11 mg % an. Dieses wird ja durch die Analysen 3a + b sowie 4a + b bestätigt.

Hauptversuche.

Nach diesen vorbereitenden Arbeiten ging ich zu den Tierversuchen über. Ich benutzte dazu Kaninchen. Am Morgen des Versuchstages wurde bei ihnen in Aethernarkose eine Carotiskanüle eingebunden, aus der dann in bestimmten Zeitabschnitten je 3 ccm Blut entnommen wurden. Nach der Nüchternentnahme fütterte ich die Tiere durch einen Magenschlauch mit einer 10%igen Selvorallösung. Pro kg Körpergewicht erhielten sie 2,5 ccm Selvoral, was gleichbedeutend ist mit 0,02 gr Calcium. Das Blut wurde in allen Fällen sofort zentrifugiert und auf diese Weise das Serum gewonnen.

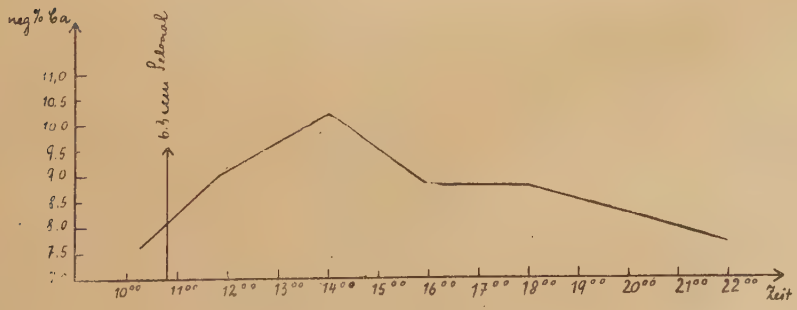
1. Versuch.

Das Kaninchen wiegt 2540 gr und erhält dementsprechend 6,3 ccm 10%iges Selvoral (gleich 0,126 gr Calcium).

Tabelle 3.
Übersicht des Versuchsverlaufes.

Blutentnahme	Ca in mg %	Prozentuale Änderung des Cagehaltes, bezogen auf den Anfangswert
Nüchternentnahme: 3 ccm	7,6	
1 Std. nach Selvoral 3 ccm	9,0	+ 18,4 %
3 Std. 20 Min. nach Selvoral : 2,5 ccm	10,2	+ 34,2 %
5 Std. 20 Min. nach Selvoral : 3 ccm	8,8	+ 15,3 %
7 Std. 20 Min. nach Selvoral : 3 ccm	8,8	+ 15,3 %
11 Std. 20 Min. nach Selvoral : 3 ccm	7,7	+ 1,3 %

Kurventabelle II.



Dieser Versuch zeigt, daß schon 1 Stunde nach Gabe von 6,3 ccm 10%iger Selvorallösung der Blutcalciumspiegel von 7,6 mg % auf 9 mg % angestiegen ist, um nach weiteren 2 Stunden und 20 Minuten seinen Höhepunkt in 10,2 mg % zu erreichen. Er fällt dann im Laufe der nächsten 4 Stunden auf 8,8 mg % und erreicht nach abermals 4 Stunden wieder die Norm.

Die Steigerung des Blutcalciumgehaltes hält in diesem Falle also insgesamt 11 Stunden und 20 Minuten an. Das Maximum des Kalkgehaltes wird nach 3 Stunden und 20 Minuten erreicht. Gegenüber dem Nüchternwert ist die Kalkmenge im Blut durch die Selvoralfütterung also um 34,2 % gestiegen.

Die Differenz zwischen den einzelnen Werten ist erheblich höher also die Schwankungsbreite, die durch die Methode von Kramer und Tisdall gegeben ist. Dieses folgt aus der letzten Spalte der Tabelle 3, in der die prozentuale Änderung des Calciumgehaltes, bezogen auf den Anfangswert, ausgerechnet ist. Die oberste Fehlergrenze der Methode ist nach Tabelle 1: 2%. Diese Zahl wird aber durch den nachgewiesenen Anstieg des Calciums im Serum weit überschritten. Allerdings unterscheidet sich die letzte Calciumbestimmung von der ersten nur um 1,3 %. Das ist aber ganz einfach dadurch zu erklären, daß der Kalkwert wieder in die Nähe des Nüchternwertes kommt.

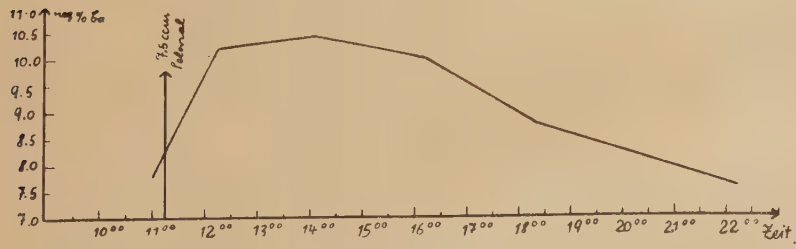
2. Versuch.

Das Kaninchen wiegt 2980 gr erhält also 7,5 ccm Selvoral in 10 %iger Lösung. (= 0,150 gr Calcium).

Tabelle 4. Übersicht des Versuchsverlaufes.

Blutentnahme	Ca in mg %	Prozentuale Änderung des Cagehaltes, bezogen auf den Anfangswert
Nüchternentnahme: 3 ccm	7,8	
1 Std. nach Selvoral 3 ccm	10,2	+ 30,8 %
3 Std. nach Selvoral 3 ccm	10,4	+ 33,3 %
5 Std. nach Selvoral 3 ccm	10,0	+ 28,2 %
7 Std. nach Selvoral 3 ccm	8,8	+ 12,8 %
11 Std. nach Selvoral 3 ccm	7,6	— 2,6 %

Kurventabelle III.



Das zweite Versuchstier zeigt vor der Fütterung einen Blutcalciumwert von 7,8 mg %. Dieser steigt eine Stunde nach der Selvoralgabe bereits auf 10,2 mg % an und erreicht

nach Ablauf von zwei weiteren Stunden das Maximum mit 10,4 mg % Calcium. 2 Stunden später ist der Calciumspiegel auf 10,0 % gefallen und abermals 2 Stunden später — also nach insgesamt 7 Stunden — auf 8,8 mg % Calcium. 11 Stunden nach der Fütterung ist der Normalwert wieder erreicht.

Auch in diesem Falle können die verschiedenen Resultate nicht durch die Schwankungen bei der Calciumbestimmung nach Kramer und Tisdall (siehe Tabelle 1 und letzte Spalte der Tabelle 4) erklärt werden, sondern sie beruhen auf einer 11 Stunden andauernden Erhöhung des Blutcalciumniveaus.

Vergleich der Versuchsergebnisse.

Beim Vergleich der Kurven des ersten und zweiten Falles bemerkt man zunächst den rascheren Anstieg der letzteren. Der Höhepunkt der Kurve ist aber, ähnlich wie beim ersten Fall, nach 3 Stunden erreicht. Der Abfall erfolgt nicht so plötzlich wie beim ersten Versuch. Die Gesamtsteigerung des Kalkgehaltes ist in den beiden Fällen fast gleich (34,2 % und 33,3 %. Vor allem aber stimmt in beiden Fällen die Resorptionsdauer von 11 Stunden miteinander überein.

Nachdem ich meine Versuche schon beendigt hatte, fand ich in der Literatur eine Arbeit von Holmquist[21] über die täglichen cyclischen Schwankungen im Calciumgehalt des Blutes bei Kaninchen und Menschen. Er benutzte gleichfalls die Methode von Kramer und Tisdall. Aus 15 Versuchen an Kaninchen errechnete er folgende Mittelwerte:

Tabelle 5.

Zeit der Entnahme:	4	8	12	16	20	24 Uhr
Calcium in mg %:	10,0	11,9	11,9	11,0	9,9	8,8

Ein einigermaßen beständiges Maximum fand sich also zwischen 8 und 16 Uhr. Ich begann jedesmal meine Versuche

zwischen 10 und 11 Uhr und konnte eine eindeutige Erhöhung des Blutkalkspiegels feststellen. Das läßt sich sehr gut mit obigen Resultaten (Tabelle 5) vereinbaren, die ja in dieser Zeit keine großen Schwankungen zeigen. Bei meinen Versuchen war gegen 22 Uhr der Anfangszustand (von morgens 10—11 Uhr) wieder hergestellt. Holmquist dagegen fand schon um 20 Uhr einen um 2 mg% geringeren Kalkwert im Kaninchenblut als um 8 und 12 Uhr. Deshalb sprechen meine Resultate dafür, daß durch den zugeführten Kalk ein Ausgleich im Blutkalkspiegel geschaffen wird. Die cyclischen Blutcalciumschwankungen sind also nicht derart, daß sie experimentelle Calcaemie verdecken.

4. Vergleiche über die Wirkung des Selvorals und anderer Calciumsalze auf den Kalkgehalt des Serums.

Vergleichen wir die Blutkalkerhöhung durch perorale Gaben von Selvoral mit der durch andere Calciumsalze, so stellt sich folgendes heraus:

1. Das Calciumsalz der Glucohexitzitronensäure erhöht den Blutcalciumspiegel genau so stark wie die übrigen Calciumsalze. Wenn aus der Kurventabelle I a—c für andere Salze höhere Blutcalciumwerte hervorgehen, so liegt das lediglich daran, daß größere Mengen Calcium verabreicht worden sind. In meinen Versuchen erhielten die Tiere 20 mg Calcium pro kg Körpergewicht, während in allen übrigen Fallen 33—880 mg Calcium pro kg Körpergewicht gegeben wurden. (Die Zahlen von Astanin, Rothlin und Schlossmann geben die gesamte verabreichte Kalkmenge an).

   Sevoral erhöht also den Kalkspiegel ebenso gut wie Calciumchlorid — auch falls dieses mit Alkali oder physiologischer Kochsalzlösung gegeben wird, — Calciumcitrat, -laktat und -gluconat.

2. Das Maximum wird beim Selvoral nach ungefähr 3 Stunden erreicht, während alle übrigen Salze den Höhepunkt innerhalb von $^1/_2$—2 Stunden hervorrufen. Es scheint also so zu sein, daß das Selvoral längere Zeit zur höchsten Steigerung seiner Resorption braucht.

3. Die gesamte Resorptionsdauer beträgt bei Selvoral 11 Stunden, also 4—5 Stunden mehr als alle Calciumsalze, außer Calciumcitrat, das nach Schlossmanns Versuch 10 Stunden zur Resorption braucht. Vielleicht ist die annähernde Gleichheit in der Resorptionszeit von Calium citricum und Selvoral darauf zurückzuführen, daß das Calcium in beiden Fällen an die gleiche Säure gebunden ist (Citronensäure).

Die stark verlängerte Resorptionsdauer des Selvorals ist die wichtigste Feststellung, denn sie ermöglicht eine bessere therapeutische Ausnutzung des verabfolgten Calciumpräparates, als es bei den übrigen zur Verfügung stehenden Salzen möglich ist.

5. Zweck und Absicht dieser Untersuchungen.

Die vorliegenden Versuche sind in der Absicht unternommen worden, eine Grundlage zu schaffen für weitere Experimente mit dem gleichen Präparat. Die Blutkalkerhöhung nach einmaliger Selvoralgabe ist allerdings ein positives Ergebnis. Doch wäre es falsch, sich damit zufrieden zu geben. Es handelt sich nur um die erste Stufe des Erfolges. Man muß nun weiterhin beobachten, ob nach länger dauernder Calciumzufuhr eine möglichst konstante Erhöhung des Blutcalciumniveaus festzustellen ist. Nur wenn eine solche Dauerwirkung zu verfolgen ist, kann man erwarten, daß regelmäßig Kalk aus dem Blut austritt und im Erfolgsorgan — im

Gewebe — angereichert wird. Um diese Tatsache ist ja letzten Endes der Sinn jeder Calciumtherapie.

Im Anschluß an vorliegende Untersuchungen wäre es also sehr interessant, Experimente über die Konstanz der Blutkalkerhöhung nach langdauernder Selvoralverabreichung zu unternehmen und endlich den Kalkreichtum der einzelnen Gewebe nach einer solchen Fütterung festzustellen. Da das Selvoral schon nach einmaliger Gabe eine gegenüber den anderen zur Verfügung stehenden Calciumpräparaten bei weitem verlängerte, erhöhende Einwirkung auf den Blutkalkgehalt aufweist, scheint es erlaubt, diesem Präparat auch bei längerer Verabreichung eine besondere Rolle zuzuschreiben. Hinzu kommt noch, daß Selvoral sich durch Geschmacklosigkeit und gute Wasserlöslichkeit auszeichnet und deshalb tadellos über eine lange Zeit nehmen läßt. Diese Tatsache ist für den therapeutischen Erfolg durchaus zu beachten.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Dozenten Dr. R u p p für die freundliche Überlassung derselben und seine Beratung bei der Anfertigung herzlichen Dank sagen.

Literaturverzeichnis.

1. Kottmann, Schweizer mediz. Wochenschrift 1927, 18, 409.
2. Rothlin, „ „ „ 1927, 17, 388.
3. Tschermak, allgemeine Physiologie. 1916, Bd. I, 120.
4. Denis und Minot, Journal of biol. Chemistry 1920, 41, 357.
5. Handowsky, Jahresberichte für Kinderheilk. 1920, 41, 432.
6. Clark, Journal of biol. Chemistry 1920, 43, 89.
7. Jakobowitsch, Jahresberichte für Kinderheilk. 1921, Heft 6, 43.
8. Richter und Quittner, Biochem. Zeitschrift 1921, 114, 58.
9. Mason, Journal of biol. Chemistry 1921, 47, 3.
10. Lawo und Cowie, Journal of dis. of. child. 1917, 13.
11. Astanin, Biochem. Zeitschrift 1926, 168, 231.
12. Jansen, Archiv für klin. Medizin 1924, 145, 209.
13. Irving, Journal of biol. Chemistry 1926, 68, 513.
14. Hjort, „ „ „ „ 1925, 65, 783.
15. Rothlin, Zeitschrift für die exper. Medizin 1930, 70, 634.
16. Lasch und Neumayer, Biochem. Zeitschrift 1926, 174, 333.
17. Schlossmann, Klin. Wochenschrift 1925, 26, 262.
18. Gerloczy u. Berenscy, Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 1930, 73, 711.
19. „ „ „ „ „ „ „ „ „ 1930, 73, 715.
20. Rona, Praktikum der physiol. Chemie 1929, Bd. II, 217.
21. Holmquist, Zeitschrift f. d. ges. exp. Medizin 1934, 93, 370,

---

Zu 3. Zitiert nach Rothlin.
Zu 4. bis 10. Zitiert nach Lasch und Neumayer.

Lebenslauf.

Ich, Gertrud Gebske, wurde am 13. März 1912 als Tochter des Fabrikanten Paul Gebske und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Ommer in Wuppertal-Barmen geboren. Das erste Schuljahr verbrachte ich auf der höheren Mädchenschule in Eitorf/Sieg. Vom zweiten Schuljahr ab besuchte ich das städt. Oberlyceum in Wuppertal-Barmen; dort bestand ich Ostern 1931 die Reifeprüfung. Dann studierte ich Medizin an der Universität Bonn, wo ich nach dem Sommersemester 1933 das Physikum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich in Freiburg i. B. und Bonn. In Bonn bestand ich im W.-H. 1936/37 das medizinische Staatsexamen.